

**Dr. Jürgen O. Kirchner**

Diplom-Biologe, MBA



Herrn Vizepräsident

**Christof Diefenbach**

Hessisches Landesamt  
für Gesundheit und Pflege  
Postfach 2913  
65019 Wiesbaden

Hamburg, den 29.04.2023

**Antrag gemäß § 48 HVwVfG auf Rücknahme der Manufacturer's Authorisation (Herstellungserlaubnis) DE\_HE\_01\_MIA\_2022\_0087 der Biontech Manufacturing Marburg GmbH (ORG-100001653 / LOC-100002178) in Bezug auf den pharmazeutischen mRNA-Wirkstoff (API) BNT162b2 (mRNA-COVID-19-Impfstoff BioNTech)**

Sehr geehrter Herr Diefenbach,

am 10. April 2023 erschien ein Artikel des US-amerikanischen Forschers Kevin McKernan mit Kollegen, in dem darüber berichtet wird, dass die mRNA-COVID-19-Impfstoffe von BioNTech und Moderna massiv mit DNA kontaminiert sind und zwar weit über den von der Europäischen Zulassungsbehörde EMA festgelegten Grenzwert hinaus. Besonders erschütternd ist dabei, dass in allen Impfstoffproben sogar vollständige funktionstüchtige Bakterien-Plasmide (ringförmige DNA aus genmanipulierten Bakterien) gefunden wurden.

Für DNA-Kontaminationen eines Injektions-Arzneimittels besteht nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse generell der begründete Verdacht, dass diese auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch des betreffenden Arzneimittels schädliche Wirkungen haben, die weit über ein vertretbares Maß hinausgehen. Aus wissenschaftlicher Sicht muss dieser Befund deshalb als höchst bedenklich im Sinne des § 5 Arzneimittelgesetz bezeichnet werden. Details hierzu finden Sie im beigefügten Dokument "Auswertung der Publikation McKernan et al 2023: Spezifizierung von DNA-Verunreinigungen in mRNA-Impfstoffen".

Die Zuständigkeit Ihrer Behörde für entsprechend notwendig gewordene Überprüfungen und daraus abzuleitende Konsequenzen ergibt sich aus dem Gesetz zur Errichtung des Hessischen Landesamtes für Gesundheit und Pflege vom 9. Dezember 2022 (LAGesPflErG HE) und der Herstellungserlaubnis DE\_HE\_01\_MIA\_2022\_0087 der Biontech Manufacturing Marburg GmbH (ORG-100001653 / LOC-100002178) in Bezug auf die Produktion von BNT162b2 (mRNA-COVID-19-Impfstoff BioNTech) in Marburg (Hessen).

Die oben genannte Herstellungserlaubnis für Humanarzneimittel (Human Medicinal Products) durfte nur erteilt werden, wenn sichergestellt war, dass die dazu in der Richtlinie 2001/83/EG enthaltenen Vorgaben eingehalten werden, genau wie die analogen Regelungen des Arzneimittelgesetzes (AMG). So stellt Artikel 40 der Richtlinie 2001/83/EG fest, dass die Herstellung von Arzneimitteln einer behördlichen Erlaubnis bedarf. Artikel 41 benennt die Voraussetzungen für deren Erteilung. Hierzu gehört insbesondere, dass der Antragsteller über geeignete und ausreichende Kontrollmöglichkeiten verfügt.

Artikel 20 verpflichtet diesbezüglich die zuständige Behörde - im hier zugrundeliegenden Fall also bis 31.12.2022 das Dezernat II 23.2 des Regierungspräsidiums Darmstadt und seit 01.01.2023 das Hessisches Landesamt für Gesundheit und Pflege - das Vorliegen der Voraussetzungen für die Erteilung der Herstellungserlaubnis nachzuprüfen. Der Umfang dieser Nachprüfungen geht aus Artikel 8 (3) h) hervor, dort sind "*biologische Untersuchungen*" explizit benannt und damit die Prüfung auf biologische Verunreinigungen, zu denen DNA-Kontaminationen zu zählen sind.

Ergänzt wird die Richtlinie 2001/83/EG durch die Verordnung (EU) Nr. 1252/2014. Diese fordert in Artikel 12 (2) die Durchführung von Laborkontrollen zur Einhaltung der gemäß Artikel 12 (1) festgelegten Spezifikationen für Qualität und Reinheit der hergestellten Wirkstoffe, aber auch der Rohstoffe, Ausgangsstoffe und Zwischenstoffe. Artikel 3 der Verordnung (EU) Nr. 1252/2014 verpflichtet den Hersteller darüber hinaus zur Etablierung eines wirksamen Systems für das Qualitätsmanagement. Dieses System hat wiederum laut Verordnung insbesondere zu gewährleisten, dass die Wirkstoffe in Bezug auf ihre Qualität und Reinheit die gemäß Artikel 12 Absatz 1 festgelegten Spezifikationen erfüllen.

Meiner beigefügten Analyse auf Basis der Befunde von McKernan und Kollegen können Sie nun entnehmen, dass in Proben von Impfstoffen mit dem Wirkstoff BNT162b2 DNA-Kontaminationen mehrerer Größenordnungen über dem für DNA-Kontaminationen festgelegten Grenzwert nachgewiesen wurden. Darüber hinaus können Sie meiner Analyse entnehmen, warum deshalb für alle Impfstoffe mit dem Wirkstoff BNT162b2 eine überaus ernste Bedrohung für die öffentliche Gesundheit zu postulieren ist.

Zwar ist nicht bekannt, in welcher Produktionsanlage die von McKernan und Kollegen untersuchten Proben hergestellt wurden, aber die näheren Umstände sprechen dafür, dass die gefundenen DNA-Kontaminationen nicht Resultate von Zufällen sind, sondern dass es sich um systemimmanente Unzulänglichkeiten des Herstellungsprozesses handeln muss. Allein schon die Tatsache, dass sowohl der mRNA-COVID-19-Impfstoff von BioNTech, wie auch der von Moderna das Problem der Kontamination mit DNA in Plasmidform aufweisen, spricht dafür, dass mRNA-Wirkstoffe, für deren Produktion als Startmaterial linearisierte Plasmid-DNA eingesetzt wird, generell nicht mit der erforderlichen Reinheit in Bezug auf DNA-Kontaminationen hergestellt werden können.

Wenn aber ein solches generelles Verunreinigungs-Problem vorliegt, muss davon ausgegangen werden, dass auch in Marburg für die Herstellung des Wirkstoffs BNT162b2 die Erteilung einer Herstellungserlaubnis im Sinne des § 48 HVwVfG rechtswidrig war und deshalb zurückgenommen werden muss.

Insbesondere muss auch ermittelt werden, ob die oben spezifizierte Herstellungserlaubnis durch arglistige Täuschung oder durch mangelnde Sorgfalt der erteilenden Behördenmitarbeiter zustande kam. Das wiederum macht es unabdingbar, dass sämtliche in Marburg hergestellten Chargen des mRNA-COVID-19-Impfstoffs von BioNTech nochmals auf Kontaminationen jeglicher Art und insbesondere bezüglich DNA allgemein und Plasmiden im Besonderen untersucht werden.

**Da hier in Hinblick auf die öffentliche Gesundheit Gefahr in Verzug besteht, ist ein unmittelbares Handeln Ihrer Behörde geboten. Dabei ist es notwendig, die ursprünglich und im weitesten Sinne an der Klärung des Bestehens aller Voraussetzungen für die Erteilung der betreffenden Herstellerlaubnis beteiligten Mitarbeiter Ihrer Behörde und des Paul-Ehrlich-Instituts wegen Befangenheit von den nun erforderlichen Ermittlungen auszuschließen. Unter dieser Prämisse sind insbesondere die nach § 64 Abs. 3 Satz 4 aufgrund meiner Hinweise auf schwerwiegende Mängel des Wirkstoffs BNT162b2 vorgeschriebenen unangemeldeten Inspektionen sowie die gemäß § 64 Abs. 3 Satz 3 vorgeschriebene amtliche Untersuchung von Arzneimittelproben durchzuführen.**

Selbstverständlich ist der Vollständigkeit halber auch die Frage nach einem möglicherweise systematischen Fehler der Untersuchungen von McKernan und Kollegen zu stellen, auch wenn die veröffentlichten Daten dies mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen. Dazu kann ich jedoch bereits jetzt sagen, dass es inzwischen auch von anderen Wissenschaftlern (die nicht genannt werden wollen) zwar weniger detaillierte, aber aussagekräftige entsprechende Untersuchungen mit in Deutschland in Verkehr gebrachten mRNA-Impfstoffen gibt, die ebenfalls massive DNA-Verunreinigungen bestätigt haben.

Aber was auch immer noch zu ermitteln sein wird, es ist Gefahr in Verzug und deshalb akut essentiell, dass die Herstellungserlaubnis DE\_HE\_01\_MIA\_2022\_0087 in Bezug auf den pharmazeutischen mRNA-Wirkstoff (API) BNT162b2 (mRNA-COVID-19-Impfstoff) der Biontech Manufacturing Marburg GmbH (ORG-100001653 / LOC-100002178) zurückgenommen wird, um weiteren ernststen Schaden von der Allgemeinheit abzuwenden. Dies beantrage ich hiermit.

Abschließend möchte ich noch auf das Prinzip der Gesetzmäßigkeit der Verwaltung in **Art. 20 Grundgesetz** hinweisen, das schlicht lautet: "**Die vollziehende Gewalt und die Rechtsprechung sind an Gesetz und Recht gebunden**".

Es mag ungewöhnlich sein, dass ein Antrag wie dieser mit einem solchen Hinweis endet. Aber allein die Tatsache, dass es eines Wissenschaftlers in USA bedarf, um die derart massive Bedenklichkeit eines vom deutschen Staat selbst in Verkehr gebrachten Arzneimittels aufzudecken, ist geeignet, das Vertrauen in die von den Vätern des Grundgesetzes so genannte "vollziehende Gewalt" in den Grundfesten zu erschüttern.

Deshalb appelliere ich an Sie, dem nun unmittelbar und konsequent entgegen zu treten - so wie es den Menschen in Deutschland zusteht. Und damit meine ich auch Ihre Familie, Ihre Freunde, Ihre Nachbarn.

Mit freundlichen Grüßen

**Eine broschiierte Anlage**



# Auswertung der Publikation McKernan et al 2023: Spezifizierung von DNA-Verunreinigungen in mRNA-Impfstoffen

## Daten der Publikation

<b>Titel:</b>	<i>Sequencing of bivalent Moderna and Pfizer mRNA vaccines reveals nanogram to microgram quantities of expression vector dsDNA per dose</i>
<b>Datum:</b>	10. April 2023
<b>Autoren:</b>	McKernan, Kevin; Helbert, Yvonne; Kane, Liam T. und McLaughlin, Stephen Medicinal Genomics, 100 Cummings Center, Suite 406-L, Beverly Mass, 01915, USA
<b>Quelle:</b>	OSF Preprints, doi:10.31219/osf.io/b9t7m

## Inhaltsverzeichnis

I. Zusammenfassung .....	2
II. Einleitung .....	3
III. Methodische Vorgehensweise von McKernan und Kollegen und Bewertung der jeweiligen Ergebnisse .....	5
IV. Bewertung des Risikoprofils der DNA-Kontaminationen des mRNA-COVID-19-Impfstoffs von BioNTech .....	10
V. Quellenverzeichnis .....	14

## Anlage

Publikation McKernan et al vom 10. April 2023: <i>Sequencing of bivalent Moderna and Pfizer mRNA vaccines reveals nanogram to microgram quantities of expression vector dsDNA per dose</i> .....	16
---	----

## I. Zusammenfassung

Die vorliegende Auswertung betrifft die experimentellen Ergebnisse einer Analyse des mRNA-COVID-19-Impfstoffs von BioNTech bezüglich DNA-Kontaminationen, die von McKernan und Kollegen im April 2023<sup>(1)</sup> veröffentlicht wurden. Die in derselben Publikation enthaltenen vergleichbaren Ergebnisse zum mRNA-COVID-19-Impfstoff von Moderna werden nachfolgend im Sinne einer besseren Übersichtlichkeit nicht in die Betrachtung einbezogen.

Die Autoren der Publikation McKernan et al 2023<sup>(1)</sup> haben in Verkehr gebrachte Chargen der mRNA-COVID-19-Impfstoffe von BioNTech hinsichtlich der laut Behördengaben<sup>(2)</sup> darin zu findenden DNA-Verunreinigungen analysiert und signifikante Mengen doppelsträngiger DNA (dsDNA) nachgewiesen, teilweise in Form vollständiger Bakterien-Plasmide. Plasmide sind kleine ringförmige Träger von Erbinformation, die vom weitaus größeren ebenfalls ringförmigen "Bakterien-Chromosom" unabhängig sind und alle Informationen tragen, die für die Expression der darauf befindlichen Gene erforderlich sind, also die Bildung von Genprodukten (Proteine) der auf dem Plasmid befindlichen Gene. Die Herkunft dieser DNA-Kontaminationen lässt sich auf den Produktionsprozess zurückführen<sup>(3)</sup>.

Bei den auf den nachgewiesenen Plasmiden gefundenen Genen handelt es sich gemäß Sequenzierung insbesondere um das Gen für das Spike-Protein des Virus SARS-CoV2, aber auch um ein Gen für eine Antibiotika-Resistenz, dessen Funktionstüchtigkeit experimentell bestätigt wurde. Die Tatsache, dass Plasmide nicht nur im mRNA-COVID-19-Impfstoff von BioNTech, sondern auch in dem von Moderna gefunden wurden, spricht dafür, dass die ungenügende Beseitigung von DNA-Verunreinigungen bei diesen Impfstoffen ein grundsätzliches Problem bei der Herstellung dieser Produktklasse darstellt.

McKernan und Kollegen ermittelten auch die quantitative Zusammensetzung der im Impfstoff enthaltenen Nucleinsäuren (DNA und RNA). Dabei wurde festgestellt, dass die DNA-Kontaminationen des BioNTech-Impfstoffs den Grenzwert der Europäischen Arzneimittelagentur EMA um ein Vielfaches überstiegen und zwar je nach Probe und Methodik um das 84- bis 1445-fache.

Vor diesem Hintergrund ist das Risikoprofil der von McKernan und Kollegen im mRNA-COVID-19-Impfstoff von BioNTech gefundenen massiven DNA-Kontamination wie folgt zu benennen:

1. Das Risiko einer nicht-umkehrbaren Integration von Fremd-DNA aus einem mRNA-Impfstoff ins Genom der Geimpften, das mit der Gefahr einer Veränderung menschlicher Gene (Insertionsmutagenese) verbunden ist. Zu nennen ist insbesondere das Risiko der Krebsentstehung.
2. Das Risiko einer lang - möglicherweise sogar lebenslang - anhaltenden Produktion des Spike-Proteins im Körper der Geimpften.
3. Das Risiko einer Antibiotika-Resistenz im Körper der Geimpften.

**Die Risiken der von McKernan und Kollegen im mRNA-COVID-19-Impfstoff von BioNTech gefundenen DNA-Kontaminationen, sind nach wissenschaftlichen Maßstäben als im hohen Maß bedenklich zu bezeichnen. Es ist deshalb zu fordern, dass der Produktionsprozess des betreffenden Impfstoffs völlig neu und mit dem Ziel überdacht wird, dass die Kontamination des Endprodukts mit DNA vollständig unterbunden wird. Für Plasmide ist der Nullgrenzwert zu etablieren. Solange dies nicht erreicht ist, ist über die wissenschaftliche Einschätzung hinaus auch von einer Bedenklichkeit im juristischen Sinne gemäß § 5 des Arzneimittelgesetzes auszugehen. Dies bedeutet, dass Chargen des mRNA-COVID-19-Impfstoffs von BioNTech, für die kein expliziter Nachweis der Abwesenheit von DNA-Kontaminationen vorliegt, weder verwendet, noch in Verkehr gebracht werden dürfen.**

## II. Einleitung

Bereits unmittelbar nach Zulassung des mRNA-COVID-19-Impfstoffs von BioNTech hat die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) einen Prüfbericht veröffentlicht, der das Vorhandensein von DNA-Verunreinigungen im vermarkteten Produkt einräumte<sup>(2)</sup>. Erwähnt wurden linearisierte DNA, nicht aber zirkuläre Plasmide. Darüber hinaus erfolgte keine nähere Spezifizierung, weder nach Art noch nach Menge dieser DNA-Kontaminationen. Klargestellt wurde jedoch, dass diese DNA-Kontaminationen aus dem Produktionsprozess stammen. Somit kommt dem Produktionsprozess eine Schlüsselstellung für die Bewertung der hier zugrundegelegten Sachverhalte zu. Die nachfolgenden diesbezüglichen Erläuterungen folgen in diesem Sinne der Quelle (3) für das Produkt von BioNTech.

Um mRNA als Wirkstoff von Arzneimitteln zu produzieren, wird deren genetischer Bauplan als DNA Matrize gebraucht, von der die mRNA dann enzymatisch immer wieder "abgeschrieben" und damit vermehrt wird. Laut der veröffentlichten Zulassungsunterlagen (Assessment Report der EMA)<sup>(2)</sup> wurde für die Zulassungsstudien des COVID-19-mRNA-Impfstoffs von BioNTech ein Impf-Präparat verwendet, dessen DNA-Matrizen maschinell im Labor hergestellt wurden (PCR). Diese Methode stellt den aktuellen Stand der Wissenschaft dar. Das gilt auch für die dann folgende Aufreinigung der mRNA des Studien-Impfstoffs mit Hilfe der sogenannten Magnetperlen-Technologie und damit mit hohem Standard. Dieser Herstellungsweg wird von der EMA mit "Process 1" bezeichnet. Beide genannten Technologien, die maschinelle Erzeugung von DNA-Templates mittels PCR und die Aufreinigung unter Verwendung von Magnetperlen, sind jedoch kostenintensiv.

Zur Kosteneinsparung und damit zur Erhöhung der Gewinnmarge, wurde die Herstellmethode für das kommerziell in Verkehr gebrachte Produkt fundamental vereinfacht. Für diesen Kostenvorteil wurde jedoch ein erhöhtes Risiko für bedenkliche Kontaminationen in Kauf genommen, denn das ist der Nachteil des von der EMA "Process 2" genannten Herstellungswegs. Dieser bringt jedoch das Risiko erheblicher Verunreinigungen unterschiedlichster Art mit sich, welches bei der für die Studienmedikation verwendeten Herstellmethode "Process 1" wesentlich geringer ist.

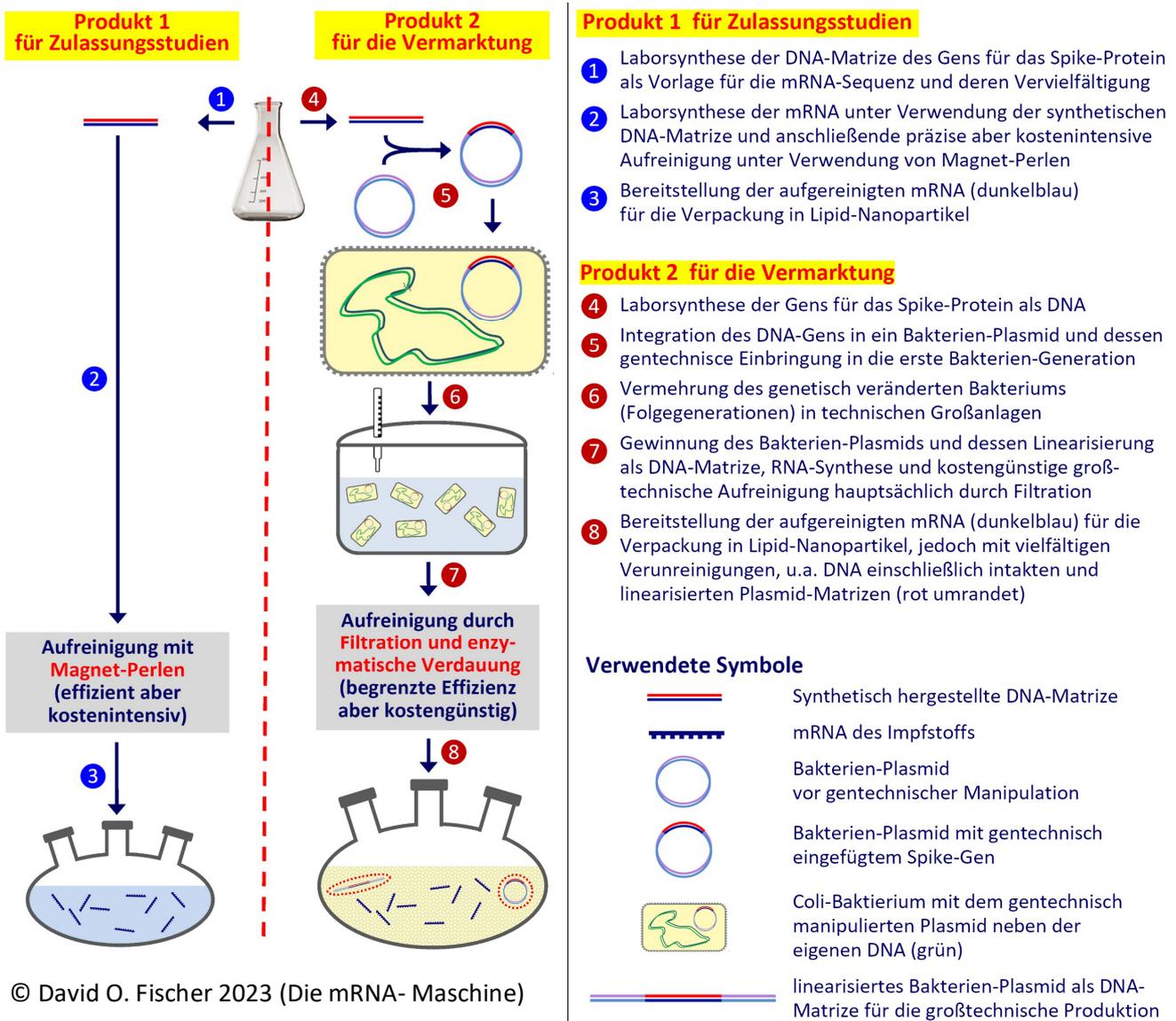
Dies wird deutlich, wenn "Process 1" und "Process 2" verglichen werden (Abbildung 1). So sind Magnetperlen magnetisierte Partikel, die je nach Ausgestaltung der Oberfläche den aus einer Probe zu gewinnenden Stoff binden, hier also spezifisch die mRNA, und so quasi herausfischen. Diese Magnetperlen werden der Probe zugegeben, wo sich die mRNA an die Oberfläche der Perlen anlagert. Unter Verwendung eines Magnetfelds werden die Perlen dann mit der angelagerten mRNA an der Wandung des Probengefäßes festgehalten, während die Flüssigkeit mit den darin verbleibenden Verunreinigungen abgesaugt wird. Dann wird die Probe mit einer kontaminationsfreien wässrigen Lösung versetzt und das Magnetfeld ausgeschaltet. So können sich die Perlen in der Flüssigkeit verteilen und die mRNA in diese freisetzen. Resultat ist eine weitgehend kontaminationsfreie mRNA-Präparation.

Die weit kostengünstigere Herstellung nach "Process 2" bedient sich jedoch wesentlich preisgünstigerer Filtrationsverfahren. Diese können jedoch nur größere von kleineren Molekülen trennen und dies noch dazu mit begrenzter Effizienz. Ein "spezifisches Herausfischen" wie es die Verwendung von Magnetperlen erlaubt, ist auf diesem Weg nicht möglich. Das allein bereits durch diesen Einsatz von Filtrationsmethoden statt der Magnetperlen-Technologie entstehende Risiko von Verunreinigungen wird im "Process 2" noch potenziert, indem statt den beim "Process 1" im PCR-Verfahren hergestellten synthetischen DNA-Matrizen solche verwendet werden, die aus Plasmiden genetisch manipulierter Coli-Bakterien stammen. Plasmide sind ringförmige DNA-Stränge, die das Gen für das Spike-

Protein tragen, aber auch Gene, die für die Produktion nützlich sind. Dazu gehören oft auch Antibiotika-Resistenzgene, so dass durch Zugabe des jeweiligen Antibiotikums in die Kulturlösung unerwünschte Fremd-Bakterien abgetötet, die das Plasmid mit dem Antibiotika-Resistenzgen enthaltenden erwünschten Bakterien jedoch überleben.

Das gemäß dieser Vorgaben gentechnisch erzeugte Mutter-Plasmid wird in ein Bakterium der ersten Generation eingeschleust und dann zusammen mit den damit veränderten Coli-Bakterien in einer Kulturlösung vermehrt. Die so gezüchteten gentechnisch veränderten Bakterien werden dann aufgelöst und die damit freigesetzten Plasmide durch Filtration aufkonzentriert. Dann wird die Ringform der Plasmide aufgebrochen, so dass ein linearer Strang entsteht. Dieser liefert dann die DNA-Matrize für die großtechnische mRNA-Herstellung. Soweit die Theorie.

Abbildung 1: Herstellung des mRNA-Impfstoffs von BioNTech<sup>(3)</sup>



Die Analysen von McKernan und Kollegen haben nun aber gezeigt, dass es in der Praxis offenbar nicht gelingt, die nach dem von der EMA "Process 2" genannten Verfahren hergestellten Chargen der mRNA-COVID-19-Impfstoffe von doppelsträngiger DNA und insbesondere auch nicht von ganzen Plasmiden frei zu halten.

Ziel der vorliegenden kritischen Bewertung ist es nun, ausgehend von Methodik und Ergebnissen der Publikation McKernan et al 2023<sup>(1)</sup> eine wissenschaftlich fundierte Einschätzung des Risikoprofils der in den mRNA-COVID-19-Impfstoffen gefundenen DNA-Kontaminationen zu gelangen.

### III. Methodische Vorgehensweise von McKernan und Kollegen und Bewertung der jeweiligen Ergebnisse

#### Isolierung möglicher DNA-Kontaminationen der mRNA-COVID-19-Impfstoffe

Abhängig davon, in welchen Formen und in welchen Mengen die DNA in den zu untersuchenden Proben vorliegt, leiten sich unterschiedliche Risikoprofile für den Menschen ab. Um DNA-Kontaminationen der Proben charakterisieren zu können, ist es zunächst notwendig, die RNA zu entfernen, damit diese die DNA-Bestimmung nicht verfälscht. Dies erfolgte mit Hilfe des Enzyms RNase A (Mnarch RNase A, New England Biolabs), das dafür bekannt ist, auch die mit nicht in der Natur vorkommenden Bausteinen modifizierte mRNA (mod-mRNA) des COVID-19-mRNA-Impfstoffs von BioNTech, zu degradieren. Die nach diesem Schritt verbliebene dsDNA kann linear (DNA-Strang) oder als zirkuläres Plasmid vorkommen. Für die Untersuchung von Art und Menge der verbliebenen DNA, wurde diese zunächst von den restlichen Bestandteilen (Lipide, ggf. Proteine) mittels eines kommerziell erhältlichen Kits (SenSATIVax, Medicinal Genomics) getrennt und aufgereinigt. Die nun aufgereinigt vorliegende DNA wurden mehreren Testverfahren zu deren näheren Charakterisierung unterzogen.

#### Test der isolierten DNA auf Plasmid-Eigenschaften

Untersucht wurde, ob die aufgereinigte DNA von Bakterien aufgenommen und deren Gene exprimiert, also die auf der DNA kodierten Proteine hergestellt werden können. Hierzu wurde aufgereinigte DNA mittels Hitzeschockmethode in E. coli Bakterien (modifizierter Stamm B21, #C25231, New England Biolabs) aufgenommen. Der 20 Sekunden anhaltende Hitzeschock verursacht kurzzeitig Perforationen in der Bakterienhülle, so dass die Fremd-DNA ins Innere der Bakterien gelangen kann. Nach einer kurzen Erholung für die Bakterien wurden diese auf Kulturplatten mit Nährmedium aufgebracht. Das Nährmedium enthielt das Antibiotikum Kanamycin, so dass auf diesem nur Bakterien zu Kolonien auswachsen konnten, die ein Kanamycin-Gen in Form von Fremd-DNA aufgenommen hatten. Da sich solche Kolonien zeigten, muss als belegt gelten, dass die aus den Impfstoffen isolierte DNA das Gen für eine Kanamycin-Resistenz trägt.

#### Bedeutung der Ergebnisse:

Die DNA, die von den Bakterien aufgenommen worden war und zu einer Resistenz gegenüber Kanamycin geführt hat, muss zumindest teilweise als zirkuläres Plasmid vorgelegen haben, da in der Regel nur diese, nicht aber lineare DNA im gegebenen Testsystem exprimiert werden. DNA eines Bakterien-Chromosoms (genomische DNA) wäre zu groß, um mittels Hitzeschockmethode in Bakterien gelangen zu können.

## Bestätigung der Präsenz von Plasmiden

Bakterien der gemäß der im vorausgehenden Abschnitt beschriebenen Methode gewonnenen Kulturen wurden in Wasser aufgenommen und lysiert. Bei dieser Lyse wird die Bakterienhülle zerstört, um Zugriff auf die DNA zu erhalten. Zur Sicherstellung, dass die eingesetzten E.coli Bakterien und nicht aus Kontaminationen stammende Fremd-Bakterien extrahiert wurden, kam zur Positivkontrolle das PathoSEEK E.coli detection assay kit (#420102, Medicinal Genomics) zum Einsatz. Anschließend wurde die aus den Bakterien isolierte DNA mittels einer Agilent Tape Station auf genomische DNA und das Vorhandensein von Plasmid-DNA untersucht. Die Agilent Tape Station ist eine automatisierte Standardmethode, um die Qualität, Größe und Integrität von DNA und RNA zu bestimmen. Mit diesem Testverfahren wurde bestätigt, dass die aus den Impfstoffproben gewonnene und von den Bakterien aufgenommene DNA tatsächlich Plasmid-DNA ist.

### Bedeutung der Ergebnisse:

Plasmide, die wie die hier nachgewiesenen ein Antibiotika-Resistenzgen tragen, werden in der Gentechnologie als Klonierungsvektoren bezeichnet. Diese Klonierungsvektoren dienen zur Anreicherung von bestimmten Genen in Bakterien, wie zum Beispiel Gene für das Spike-Protein von SARS-CoV-2. Je mehr solcher Plasmide in einem Bakterium enthalten sind, desto effektiver trägt dieses zur Gewinnung von DNA-Templates für die mRNA-Produktion bei.

## Plasmid Sequenzierung

Die isolierten Plasmide wurden nun mittels der "Whole Genome Shotgun Methode" sequenziert. Bei dieser Methode wird die DNA der Plasmide in kleine Fragmente zerlegt, die wiederum in Klonierungsvektoren eingebracht werden. So entstehen zahlreiche Vektoren, die jeweils nur ein DNA-Fragment enthalten und einer automatisierten Sequenzierung zugänglich sind. Ergebnis dieser Sequenzierungen sind kurze, den Fragmenten entsprechende Nukleotid-Sequenzen, die sich jedoch an den Enden überlappen. Mit Hilfe einer speziellen Software ist es möglich, Sequenzen mit passender Überlappung wie Puzzle-Steine zu einer DNA-Gesamtsequenz zusammenzufügen (Abbildung 2).

### Bedeutung der Ergebnisse:

Durch dieses Verfahren konnte die gesamte Sequenz des aus dem COVID-19-mRNA-Impfstoff von BioNTech stammenden Plasmid-Vektors ermittelt werden. In dieser Sequenz ist auch das Gen für die Kanamycin-Resistenz ablesbar. Die Aktivierung dieses Gens erfolgt über eine spezielle Sequenz, die in der Gentechnik häufig eingesetzt wird, den sogenannten SV40 Promoter. Am Promoter setzen die für das Abschreiben der mRNA von der DNA erforderlichen Enzyme an, wobei die spezifischen Charakteristiken des Promoters dessen Regulation definieren, die sich grundsätzlich von der Regulation anderer Promoter unterscheidet. So auch von dem Promoter T7, der die Aktivierung des wie zu erwarten ebenfalls vorgefundenen Gens für das Spike-Protein des Virus SARS-CoV2 steuert.

Allein schon das Vorhandensein von Plasmiden in den für die Verimpfung freigegebenen Chargen, ist Beleg für eine ungenügende Aufreinigung der mRNA vor deren Verpackung in Lipid-Nanopartikel (LNPs). Da selbst eine geringe Kontamination von Impfstoffen mit DNA bereits erhebliche Risiken für die Geimpften bedeuten, muss dieser Umstand als überaus bedenklich eingestuft werden.

Letztlich kann bei der Herstellung der Lipidnanopartikel (LNPs) für den applikationsfertigen mRNA-Impfstoff nicht kontrolliert werden, ob mRNA oder DNA oder beides in unterschiedlichen Anteilen in

die Lipidhülle der LNPs verpackt wird. Auch die menschlichen Zellen differenzieren diesbezüglich nicht. DNA enthaltende LNPs werden von den Zellen der Geimpften genauso aufgenommen wie LNPs, die nur mRNA enthalten. Der Inhalt der LNPs entscheidet also nicht über die Spezifität und Menge der Aufnahme durch die Zellen des menschlichen Empfängers. Nach der Impfung gelangen also auch die DNA-Verunreinigungen in die Zellen der Geimpften.

Die auf den Plasmiden befindlichen Gene kodieren Proteine, die auch in menschlichen Zellen ungewollte Funktionen ausüben können. So fanden McKernan und Kollegen auf dem im mRNA-COVID-19-Impfstoff von BioNTech gefundenen Plasmid einen SV40 Promoter, welcher das Gen für die Kanamycin-Resistenz aktiviert. Der SV40-Promoter stammt ursprünglich aus dem Semian Virus 40 und ist in eukaryotischen Zellen, zu denen alle tierischen und menschlichen Zellen gehören, konstitutiv aktiv. Das bedeutet, dass das Gen, welches sich hinter einem SV40-Promoter befindet - hier also das Kanamycin-Resistenzgen - in der menschlichen Zelle eine Resistenz gegenüber dem Antibiotikum Kanamycin etabliert, aber auch eine Kreuzresistenz gegen andere Antibiotika der gleichen Gruppe der Aminoglykoside, wie z.B. Gentamycin, Neomycin, Streptomycin und Dibekacin.

Weiter ist auf dem Plasmid eine sogenannte f1 ori Sequenz zu finden. Diese Sequenz wird benötigt, um die Plasmid-DNA in der bakteriellen Zelle zu vervielfältigen. Die f1 ori Sequenz kann aber auch in menschlichen Zellen als Startpunkt einer Replikation der Plasmid-DNA fungieren, wenn in der betroffenen Zelle zusätzlich ein aus einem Polyomavirus stammendes Gen für das "Großes T-Antigen" genannte Protein bzw. eines Homologons vorhanden ist. Die Durchseuchung beim Menschen mit Polyomaviren beträgt bis zu 90 %. Dies bedeutet wiederum, dass ein Großteil der Menschen persistierende Polyomaviren aufweisen, die wiederum das Gen für ein "Großes T-Antigen"-Protein (oder ein Homologon) besitzen.

Wenn also ein Plasmid aus dem Impfstoff mit den Impfstoff-Nanopartikeln in eine menschliche Zelle eingetragen wird, welche wiederum mit einem persistierenden Polyomavirus infiziert ist, wird das zu einer Vermehrung des Plasmids in der betroffenen menschlichen Zelle und damit zu einer unkontrollierten und wahrscheinlich auch lang anhaltenden Expression des Spike-Gens führen. Die Kontamination von Plasmid-DNA aus dem Herstellungsprozess der mRNA für die Impfstoffgewinnung kann somit eine mögliche Erklärung für die lang anhaltende Expression des Impfstoff-Spike-Proteins sein<sup>(5)</sup>.

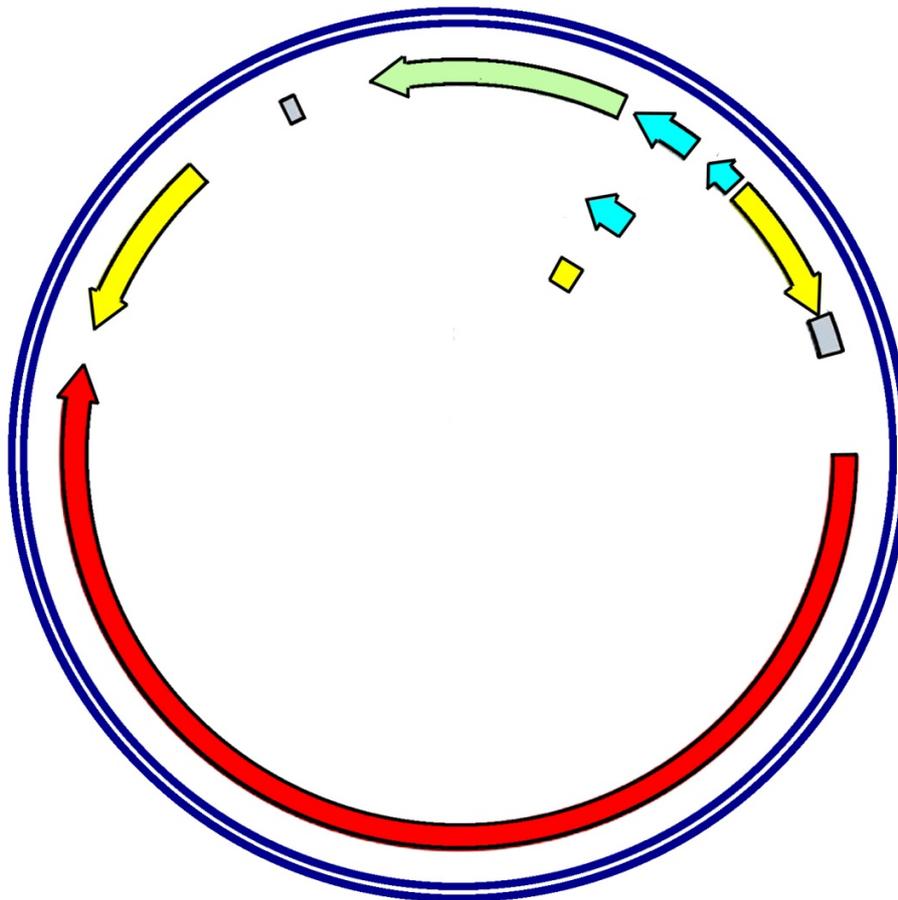
## Feststellung der Plasmid-Identität

Grundsätzlich besteht die Möglichkeit, dass sich in einer Probe mehr als eine Plasmid-Variante verbirgt. Dies zu untersuchen, ermöglicht die quantitative PCR Analyse (qPCR). Hierfür wurden von McKernan und Kollegen zwei definierte Bereiche des sequenzierten Plasmids gewählt – einmal der Bereich des Gens für das Spike-Protein und zusätzlich der Bereich des Gens für die Kanamycin-Resistenz. Bei der qPCR wurden beide Bereiche getrennt quantifiziert. Im Ergebnis beträgt das festgestellte Verhältnis 1:1, so dass mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit angenommen werden kann, dass nur eine Plasmid-Variante in den Proben vorhanden war.

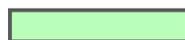
### Bedeutung der Ergebnisse:

Die bei der qPCR bestimmten Werte zeigen an, dass die untersuchten Proben in unerwartet hoher Quantität mit einem Plasmid-Vektor kontaminiert sind.

**Abbildung 2: Sequenz eines Plasmids, das von McKernan und Kollegen im mRNA-COVID-19-Impfstoff von BioNTech gefunden wurde (modifiziert nach Figure 2<sup>(1)</sup>)**



Gen für das Spike-Protein des Virus SARS-CoV2



Gen für die Kanmycin-Resistenz



Regulatorische Sequenzen, die eine Funktionstüchtigkeit des Plasmids sicherstellen

## Quantitative Bestimmung des Nukleinsäure-Gehalts

Für den mRNA-COVID-19-Impfstoff von BioNTech wurden von McKernan und Kollegen der DNA- und RNA-Gehalt mit Hilfe zweier Standardmethoden bestimmt, der Agilent Tape Station™ Elektrophorese und der Qubit™ 3 Fluorometrie:

<b>BioNTech Agilent</b> Figure 6 <sup>(1)</sup>	DNA ng/µl	DNA ng/Dosis	RNA ng/µl	RNA ng/Dosis	Nuklein- säuren ng/Dosis	Nuklein- säuren % DNA	DNA /RNA	ngDNA /1mg RNA	Vielfaches des Grenz- werts von 330 ng DNA pro 1 mg RNA*
Probe 1	11,30	3390	23,70	7110	10500	32,29	0,48	476793	1445
Probe 2	8,19	2457	28,30	8490	10947	22,44	0,29	289399	877
<b>BioNTech Qubit</b> Table 1 <sup>(1)</sup>	DNA ng/µl	DNA ng/Dosis	RNA ng/µl	RNA ng/Dosis	Nuklein- säuren ng/Dosis	Nuklein- säuren % DNA	DNA /RNA	ngDNA /1mg RNA	Vielfaches des Grenz- werts von 330 ng DNA pro 1 mg RNA*
Probe 3	2,81	843	30,00	9000	9843	8,56	0,09	93667	284
Probe 4	1,47	441	52,80	15840	16281	2,71	0,03	27841	84
* Grenzwert der EU Arzneimittelagentur EMA:							330 ng DNA pro mg RNA <sup>(4)</sup>		
							10 ng DNA pro 30 µg RNA (1 Dosis)		

**Somit wurde je nach Probe und Methode das 84- bis 1445-fache des für DNA-Kontaminationen im mRNA-COVID-19-Impfstoff von BioNTech für die EU zulässigen Grenzwertes festgestellt.**

### Bedeutung der Ergebnisse:

Die Autoren McKernan et al 2023 schränken selbst ein, dass ihre Ergebnisse einen vorläufigen Charakter haben. So kamen nur Proben zum Einsatz, die bereits verfallen waren. Es ist deshalb damit zu rechnen, dass in absehbarer Zeit von McKernan validere Ergebnisse vorgelegt werden.

Trotz dieser Einschränkungen sind die bisherigen Analysen von McKernan und Kollegen höchst alarmierend. Die gefundene DNA-Kontamination des BioNTech-Impfstoffs mit grundsätzlich funktionsfähiger DNA übersteigt den von der EMA vorgegebene Grenzwert um das Vielfache. Dieser DNA-Gehalt wird jedoch weder in dessen Gebrauchs- noch in der Fachinformation ausgewiesen, da als Verunreinigungen deklarierte Inhaltsstoffe eines Arzneimittels nicht auszuweisen sind. Diesbezüglich ist jedoch zu hinterfragen, ob es sich hier tatsächlich um eine Verunreinigung mit DNA handelt, oder ob die DNA nicht auch zur pharmakologischen Wirkung dieses Impfstoffs beiträgt, denn diese ist Träger des aktivierbaren Gens des Spike-Proteins. Somit ist diese DNA grundsätzlich geeignet, Zellen des Geimpften zur Produktion des Spike-Proteins zu zwingen - und zwar zusätzlich zu dem Spike-Protein, das auf Basis der eingebrachten mRNA gebildet wird. Davon ist gemäß der vorliegenden Erkenntnisse zumindest für das Impf-Produkt auszugehen, welches nach dem von der EMA "Process 2" genannten Verfahren hergestellt wird, also dem kommerziell vermarkteten Impfstoff. Das aber bedeutet wiederum, dass die derzeit als Verunreinigung bezeichneten DNA-Bestandteile des Impfstoffs als zusätzlicher Wirkstoff auszuweisen wären.

## IV. Bewertung des Risikoprofils der DNA-Kontaminationen des mRNA-COVID-19-Impfstoffs von BioNTech

### Kontamination mit Plasmiden - ein permanentes Qualitätsproblem des "Process 2"

Laut Assessment Report der EMA<sup>(2)</sup> werden die für die Herstellung des mRNA-COVID-19-Impfstoffs von BioNTech nach "Process 2" aus Coli-Bakterien gewonnenen Plasmide vor der mRNA-Produktion linearisiert. Dies ist ein für die Transkription und damit für die Produktion der mRNA notwendiger Schritt. Die von McKernan und Kollegen nachgewiesene Präsenz ganzer Plasmide im Endprodukt zeigt jedoch, dass die Linearisierung regelmäßig höchst unvollständig erfolgt. Es ist deshalb unwahrscheinlich, dass dies bei den Qualitätskontrollen im Produktionsprozess nicht aufgefallen ist.

Wenn die Unvollständigkeit der Linearisierung der Plasmide von BioNTech, aber auch den Überwachungsbehörden hingenommen wird, spricht das dafür, dass diesbezüglich ein grundsätzliches Problem bei der Herstellung vorliegt, das offensichtlich nicht gelöst werden konnte. Wie fundamental die Kontamination der mRNA-Impfstoffe mit Plasmiden ist, wird aus der Tatsache deutlich, dass dieses Problem nicht nur für die von BioNTech vermarkteten mRNA-Impfstoffe gilt, sondern auch für die von Moderna<sup>(1)</sup>.

Offenbar wurden hieraus aber keine Konsequenzen gezogen und stattdessen vor diesem Problem kapituliert. Somit muss davon ausgegangen werden, dass die Herstellung von mRNA-Impfstoffen nach "Process 2" für die Produktion im großtechnischen Maßstab bereits bezüglich der Bereitstellung der DNA-Matrizen nur ungenügend mit einem hohen gefährlichen Kontaminationsgrad erfolgen kann. Das wiederum stellt in Frage, ob die Vorgaben der "Good Manufacturing Practice" (GMP, gute Herstellpraxis) bezüglich "Process 2" überhaupt eingehalten werden.

Der nächste Schritt nach Beendigung des Transkriptions-Vorgangs, also der Erzeugung von mRNA, ist der Abbau der nun nicht mehr nötigen linearisierten DNA-Plasmide durch Enzyme (DNasen) in Nukleotide, um die Kontamination des Endprodukts mit DNA bereits an dieser Stelle des Herstellungsprozess "Process 2" zu beseitigen. Die Abbauprodukte, also die nun vereinzelt Nukleotide der DNA, sollen bei der nachfolgenden Filtration abgetrennt werden. Nur, die sehr hohe Kontamination von freigegebenen Impfstoff-Chargen mit DNA zeigt dass auch der Schritt der DNA-Verdauung in "Process 2" höchst ungenügend erfolgt. Damit liegt nach der ungenügenden Linearisierung von Plasmiden mit der ungenügenden Verdauung von DNA durch DNasen noch ein zweites schwerwiegendes Produktionsproblem vor, das die Sicherheit des Endprodukts in bedenklicher Weise in Frage stellt.

Bereits in ihrem ersten veröffentlichten Assessment Report<sup>(2)</sup> bemängelte die EMA die unzureichenden Qualitätskontrollen der enzymatischen Verdauung von DNA-Kontaminationen, hinterfragte aber nicht die möglichen Konsequenzen für die Produktsicherheit und sorgte offensichtlich auch nicht für Abhilfe. Letzteres könnte ebenfalls ein Hinweis darauf sein, dass "Process 2" für die Massenproduktion ungeeignet ist und dass die EMA die resultierenden DNA-Kontaminationen schweigend hinnahm, um die Verfügbarkeit des Endprodukts zu ermöglichen - auch wenn dies in bedenklicher Weise die Produktsicherheit in Frage stellt. Möglicherweise könnte es aber auch so sein, dass die Herstellung von mRNA-Impfstoffen auf der Basis von Bakterien-Plasmiden nach "Process 2" für das Upscaling, also die Produktion im großtechnischen Maßstab, generell ungeeignet ist.

## Das Risiko der Insertionsmutagenese

Es ist bekannt, dass die Lipid-Nanopartikel der mRNA-Impfstoffe und somit auch die in diesen enthaltenen DNA-Kontaminationen grundsätzlich in alle menschlichen Zellen eindringen kann, so dass eine dort dann stattfindende Integration der von McKernan und Kollegen im mRNA-COVID-19-Impfstoff gefundene Plasmid-DNA in die menschliche DNA von vorn herein nicht ausgeschlossen werden kann. Weiter ist seit Jahrzehnten bekannt, dass das Einbringen einer Fremd-DNA in menschliche Zellen dem Organismus die grundsätzliche Möglichkeit bietet, diese Fremd-DNA stabil und nicht umkehrbar in das menschliche Genom einzubauen. Da dies letztendlich immer eine Mutation des menschlichen Genoms darstellt, wird dieser Prozess des Einbaus (Insertion) von Fremd-DNA als Insertionsmutagenese bezeichnet<sup>(6)</sup>.

Der Prozess der Insertionsmutagenese und die damit verbundenen Mutationen sind Gegenstand intensiver Forschung. Dabei werden die aus der Insertionsmutagenese resultierenden genotoxischen Wirkungen von Fremd-DNA grundsätzlich in drei Gruppen unterschieden:

**a) Geninaktivierung:** Die Insertion der DNA in das Wirtsgenom kann innerhalb eines Gens erfolgen, so dass die Funktion des Gens dadurch unterbunden wird. Dies kann zum Verlust essentieller Proteine in der Zelle und damit möglicherweise zur Entstehung verschiedenster Erkrankungen einschließlich Krebs führen<sup>(6)</sup>.

**b) Genaktivierung:** Bestimmte regulatorische und andere genomische Sequenzen können aktiviert werden. Dies kann die Synthese bestimmter Proteinen in der Zelle erhöhen, was ebenfalls ein Krebsrisiko darstellt<sup>(6)</sup>. Da die auf diese Weise neu entstandenen Krebszellen zu klinisch manifesten Tumoren heranreifen können, ist diese Art der Integration inzwischen eine gängige Technik in der Tumorbologie geworden<sup>(7)</sup>.

**c) Genregulation:** Transkriptions- und epigenetische Regulationsmechanismen können beeinträchtigt werden, wodurch die Proteinexpression mit unvorhersehbaren und unerwünschten Ergebnissen fehlreguliert wird<sup>(6)</sup>.

Das Auftreten bösartiger Erkrankungen durch DNA-Integration und daraus folgender Onkogenaktivierung wurde bereits im Jahr 2000 in einer klinischen Studie mit einem retroviralen Vektor zur Behandlung von Kindern mit SCID-X1 (schwerer kombinierter Immundefekt) nachgewiesen<sup>(8)(9)</sup>. Damals wurde festgestellt, dass drei Jahre nach Behandlung 2 von 10 in dieser Weise behandelten Kinder an Leukämie erkrankt waren. Als Grund wurde die Integration von DNA in die Nähe eines Krebsgens identifiziert. Entsprechend haben die Autoren dieser Studie bereits damals angemahnt, dass eine Beobachtungszeit von 6 Monaten nach Behandlung mit DNA-Wirkstoffen nicht ausreicht, um Langzeitnebenwirkungen solcher Art zu erkennen.

Dies macht deutlich, wie essentiell gründliche und langfristige Untersuchungen zu möglichen genotoxischen Effekten auch für die Fremd-DNA sind, die gegebenenfalls mit dem mRNA-COVID-19-Impfstoff von BioNTech in den menschlichen Organismus eingebracht wird. Diese fehlen aber bisher, und zwar mit ausdrücklicher Genehmigung von EMA und EU-Kommission<sup>(2)</sup>. Die nun von McKernan und Kollegen gefundenen massiven DNA-Verunreinigungen lassen diese Problematik nun aber auf der Ebene der lokalen Aufsichtsbehörden akut werden, die für die Aufsicht der Produktionsanlagen verantwortlich sind, aus denen die DNA-Verunreinigungen stammen. Von diesen ist nun umgehend zu überprüfen, ob die für jeden Standort nötige Herstellerlaubnis Bestand haben kann.

## Das Risiko einer lang andauernden Expression des Spike-Proteins

Dem T7-Promoter, der sich vor dem Gen für das Spike-Protein auf dem von McKernan und Kollegen im mRNA-COVID-19-Impfstoff von BioNTech gefundenen Plasmid befindet, kommt für die Aktivierung dieses Gens eine wesentliche Rolle zu. Da der T7-Promoter aber wissenschaftlich nicht final charakterisiert ist, kann nicht ausgeschlossen werden, dass je nach spezifischen Gegebenheiten das Spike-Protein in einer unbestimmten Menge von der Plasmid-DNA abgelesen und von der menschlichen Zelle synthetisiert wird. Möglicherweise könnte dies eine Erklärung für die bereits mehrfach bei Geimpften festgestellte lang anhaltende Nachweisbarkeit von Spike-Protein im Körper sein.

Das Risiko der Integration von intramuskulär verabreichter Plasmid-DNA in die genomische DNA wurde erstmals 2004 in einem Maus-Modell belegt<sup>(10)</sup>. Seither hat sich gezeigt, dass die Integration von Plasmid-DNA in das Wirtsgenom dann möglich wird, wenn die Wirtszelle in eine Zellteilung eintritt. Als sich in diesem Sinne teilende Zellen sind für den Menschen insbesondere die Stammzellen und Progenitorzellen sämtlicher Organe zu nennen. Vor allem Hautzellen, Zellen des Gastrointestinaltrakts, Blutzellen und Zellen des Knochenmarks durchlaufen konstant und schnell Zellteilungen. Jede Zellteilung beinhaltet die Auflösung des Zellkerns und damit die Freilegung der chromosomalen (genomischen) DNA der Zelle, so dass Plasmid-DNA in engen Kontakt mit der chromosomalen DNA des Menschen kommen und durch entsprechende Mechanismen der menschlichen Zelle ins Genom integriert werden kann.

Insgesamt ist der Mechanismus der Insertion von Fremd-DNA in Säugetierzellen auf molekularer Ebene noch nicht in der nötigen Weise verstanden. Entsprechend besteht diesbezüglich weiterhin ein hoher Forschungsbedarf. Insbesondere ist in diesem Kontext auch die Frage nach der Persistenz von einmal in eine teilungskompetente menschliche Zelle eingedrungener Plasmide bedeutsam. Denn, je länger diese überdauern, desto höher wird das Risiko der Insertionsmutagenese, also das Risiko, dass die das Gen für das Spike-Protein tragenden Plasmide in die genomische DNA der Geimpften integriert wird und von dort aus eine unkontrollierte Produktion von Spike-Protein stattfindet.

Obwohl das Risiko der Integration von Plasmid-DNA in die genomische DNA von Mensch oder Tier nun bereits über Jahrzehnte bekannt ist, gibt es noch immer keine hinreichenden Daten für die Häufigkeit dieses Geschehens oder die diesbezüglich wesentlichen Faktoren. Solange dies so bleibt, kann eine Abschätzung dieses Risikos zumindest hilfswise auf Basis von Daten erfolgen die zur Integrationshäufigkeit von Adenovirus-DNA erhoben wurden. In diesem Sinne kam etwa eine 2022 an Mäusen durchgeführte Studie für eine Integrations-Häufigkeit von bis zu 0.005 pro Zelle (Leberzellen, in die das Adenovirus eingedrungen war). Das bedeutet, dass es bei einer von 200 mit dem Adenovirus infizierten Zellen zur Integration der Virus-DNA in die genomische DNA und damit zur Insertionsmutagenese kam<sup>(11)</sup>.

Dieser Wert ist mehr als alarmierend, wenn er in Ermangelung spezifischerer Daten für ein in Verkehr befindliches Arzneimittel wie den mRNA-COVID-19-Impfstoff von BioNTech als denkbar angenommen werden muss. Aber genau das ist der Fall in Anbetracht der von McKernan und Kollegen vorgelegten Daten zur Verunreinigung dieses Impfstoffs mit DNA. Für jedes in Verkehr befindliche Arzneimittel muss aber der Nachweis der Unbedenklichkeit erbracht worden sein, andernfalls ist das in Verkehr bringen, aber auch die Behandlung damit, gemäß Arzneimittelgesetz strafbar (§ 5 AMG in Verbindung mit § 95 AMG).

In diesem Zusammenhang ist von essentieller Bedeutung, dass die geltenden FDA-Empfehlungen besagen, dass für Arzneimittel, die sich in das Genom integrieren können, eine Langzeitbeobachtungsstudie (LTFU) von bis zu 15 Jahren erforderlich ist<sup>(12)</sup>. Dabei ist die Einbeziehung der Untersuchung neu aufgetretener bösartigen Erkrankungen, hämatologischer Störungen, Auftreten oder Verschlimmerung neurologischer Störungen, Autoimmunerkrankung oder potenziell produktbezogenen Infektionen notwendig.

Bislang sind diese auf dem Stand der Wissenschaft beruhenden Vorgaben in Bezug auf die mRNA-Impfstoffe nicht umgesetzt worden - offensichtlich in Unkenntnis der massiven Verunreinigung dieser Arzneimittel mit DNA und insbesondere in Form von Plasmiden. Nun aber, nachdem McKernan und Kollegen die massive DNA-Kontamination dieser Impfstoffe nachgewiesen und öffentlich gemacht haben, muss diesbezüglich dringend ein Umdenken stattfinden. In diesem Sinne sind umgehend auch an mRNA-Impfstoffe die strengen Maßstäbe anzulegen, die an andere Arzneimittel angelegt werden, die potentiell in das menschliche Genom integrierende Nukleinsäuren enthalten.

### **Das Risiko einer Antibiotika-Resistenz im Körper der Geimpften**

McKernan und Kollegen identifizierten auf dem im mRNA-COVID-19-Impfstoff von BioNTech gefundenen Plasmid nicht nur ein Gen für das Spike-Protein, sondern auch ein Gen für Kanamycin-Resistenz<sup>(1)</sup>. Dieses Gen kann aber auch in der menschlichen Zelle eine Resistenz gegenüber dem Antibiotikum Kanamycin etablieren, und noch dazu eine Kreuzresistenz gegen andere Antibiotika der Gruppe der Aminoglykoside, wie beispielsweise Gentamycin, Neomycin, Streptomycin und Dibekacin.

Eine solche zelluläre Multiresistenz gegenüber Aminoglykosiden könnte sich auf im Körper eingedrungene schädliche Bakterien durch horizontale Genaustauschprozesse ausbreiten, was wiederum deren Bekämpfung erheblich erschweren kann. Eine solche körpereigene Resistenz des Menschen gegen Antibiotika stellt deshalb ebenfalls ein schwerwiegendes Risiko dar, das nach derzeitigem Erkenntnisstand unabsehbare Folgen haben kann.

## V. Quellenverzeichnis

- (1) **McKernan, Kevin et al. 2023:**  
***Sequencing of bivalent Moderna and Pfizer mRNA vaccines reveals nanogram to microgram quantities of expression vector dsDNA per dose***  
10. April 2023, OSF Preprints, doi:10.31219/osf.io/b9t7m
- (2) **EMA 2021:**  
***Assessment report COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified)***  
Procedure No. EMEA/H/C/005735/0000, EMA/707383/2020 Corr.1\*1, 19 February 2021  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- (3) **David O. Fischer 2023:**  
***Die mRNA-Maschine - Protokoll einer wahren Tragödie***  
Buchveröffentlichung, überarbeitete Neuauflage Juli 2023, ISBN 9 783752 692426



**David O. Fischer** ist das Pseudonym eines Insiders der Pharmaindustrie, der als promovierter Biologe an der Entwicklung neuer Arzneimittel beteiligt war. Aus dieser Perspektive berichtet er über Zusammenhänge im Spannungsfeld zwischen Wissenschaft, Politik und Kommerz.

[www.genimpfstoffe.de](http://www.genimpfstoffe.de)

### DIE mRNA-MASCHINE Inhaltsverzeichnis

Plötzlich ein Fremder: Wesensveränderungen nach mRNA-Impfung .....	15
Ein Produkt der Investment-Banken: Der Traum von der Heilung vieler Krebspatienten durch mRNA-vermittelte Immunisierung .....	35
mRNA-Impfstoffe im Körper der Geimpften .....	45
Nebenwirkungen: Eine Frage von Definitionen? .....	55
Das Fehlen von Studien zu möglichen Neben- wirkungen des mRNA-Impfstoffs von BioNTech.....	79
<b>Wegen Einsparungen im Produktionsprozess ist der mRNA-Impfstoff von BioNTech stark verunreinigt und nicht identisch mit dem Impfstoff der Zulassungsstudien ...</b>	<b>97</b>
<b>Die DNA-Verunreinigungen des mRNA- Impfstoffs von BioNTech und ihre Risiken .....</b>	<b>107</b>
Die verheerende Dynamik von Entzündungs- reaktionen nach mRNA-Impfung .....	119
Herzinfarkt 2.0 und das Verbot bedenklicher Arzneimittel .....	141
Das Trauma der Entzündung kleiner Blutgefäße .....	153
Die mögliche Einflussnahme der mRNA-Impfung auf die Epigenetik .....	165
Autoimmun-Reaktionen als Risiken der COVID-19-Impfstoffe .....	179
Eine politisch gewollte Täuschung der Menschen in Deutschland: Das Corona-Gutachten der deutschen Bundesregierung vom März 2020 .....	189
Das folgenschwere Entgleisen der Kommunikation verantwortlicher Institutionen .....	201
Der Knebelvertrag.....	225
Was aber können wir tun? .....	233
Epilog: Hundert Meter zu Fuß und immer nur geradeaus! (ein Beispiel) .....	237
Quellenverzeichnis.....	251

- (4) **EMA 2020:**  
***Rapporteur Rolling Review critical assessment report  
Quality aspects COVID-19 mRNA Vaccine BioNTech***  
EMA/H/C/005735/RR/xxx (19 Nov 2020)  
<https://mega.nz/file/tQgzBYIS#KZLmkCVKJlv2lotP8hnQNXPhEj-sZYos2mSv8o7fYE>
- (5) **Castruita, JAS et al. 2023:**  
***SARS-CoV-2 spike mRNA vaccine sequences circulate in blood up to 28 days after COVID-19 vaccination.***  
APMIS; 2023; 131: 128–132; <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/apm.13294>
- (6) **EMA 2013:**  
***Reflection paper on management of clinical risks deriving from insertional mutagenesis  
EMA/CAT/190186/2012 (19 April 2013)***  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-management-clinical-risks-deriving-insertional-mutagenesis\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-management-clinical-risks-deriving-insertional-mutagenesis_en.pdf)
- (7) **Bushman, F.D. 2020:**  
***Retroviral insertional mutagenesis in humans: evidence for four genetic mechanisms promoting expansion of cell clone***  
Mol. Ther., 28 (2020), pp. 352-356;  
<https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/bcr1376>
- (8) **Cavazzana-Calvo, M et al. 2000:**  
***Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease***  
*Science*. 2000;288:669–672.
- (9) **Hacein-Bey-Abina, S et al. 2003:**  
***LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1***  
*Science* 302: 415-419,
- (10) **Wang, Z. et al. 2004:**  
***Detection of integration of plasmid DNA into host genomic DNA following intramuscular injection and electroporation***  
*Gene Ther.* 11(8):711-21; doi: 10.1038/sj.gt.3302213
- (11) **Wang, Z. et al. 2022:**  
***Characterization of integration frequency and insertion sites of adenovirus DNA into mouse liver genomic DNA following intravenous injection***  
*Gene Ther.*; 29(6):322-332; doi: 10.1038/s41434-021-00278-2
- (12) **U.S. Food and Drug Administration 2020:**  
***Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products***  
<https://www.fda.gov/media/113768/download>

Anlage

***Sequencing of bivalent Moderna and Pfizer mRNA vaccines reveals nanogram to microgram quantities of expression vector dsDNA per dose***

Datum der Veröffentlichung: 10. April 2023

Autoren: McKernan, Kevin; Helbert, Yvonne; Kane, Liam T. und McLaughlin, Stephen  
Medicinal Genomics, 100 Cummings Center, Suite 406-L, Beverly Mass, 01915, USA

Quelle: OSF Preprints, doi:10.31219/osf.io/b9t7m

**Aus Gründen des Urheberrechts ist dieser Artikel hier nicht beigefügt.  
Ersatzweise wird auf dessen Verfügbarkeit im Internet verwiesen:**

**<https://osf.io/b9t7m/>**